Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf und das Verhalten der Fibrinolyse bei Spontangeburten und forcierten Entbindungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annelies Jung
aus Mähr.-Schönberg

1965

8423

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf und das Verhalten der Fibrinolyse bei Spontangeburten und forcierten Entbindungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annelies Jung
aus Mähr.-Schönberg

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

Berichterstatter: Professor Dr. V. Probst

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Bisherige Untersuchungen

I. Der Übertritt fetaler Erythrocyten in den Kreislauf der Mutter 1

1. Der Nachweis der kindlichen Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf 2
2. Untersuchungen über die Menge der eingeschwemmten Erythrocyten 4
   a) Der HbF-Gehalt bei Nichtschwangeren
   b) Der HbF-Gehalt des Retroplazentarblutes
   c) Der HbF-Gehalt des mütterlichen Blutes während der Schwangerschaft und der Geburt
   d) Der HbF-Gehalt des mütterlichen Blutes nach forcierter Entbindung
3. Folgen des Erythrocytenübertritts 7
   a) beim Kind: Nichthämolytische Anämie und posthämorrhagischer Schock
   b) bei der Mutter: - Schockreaktion
      - Sensibilisierung
      - Hämorrhagien

II. Fermentmechanismus der Fibrinolyse 9

1. Bestimmung der Faktoren des fibrinolytischen Systems 10
   a) Proenzym: Plasminogen
   b) Enzym: Plasmin
   c) Inhibitor: Antiplasmin
   d) Fibrinolytische Aktivität
2. Untersuchungen über das fibrinolytische Fermentsystem während der Schwangerschaft und der Geburt 11
   a) Untersuchungen über die einzelnen Reaktionskomponenten

Seite

b) Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität
3. Die geburtshilflichen Afibrinogenämien als Extremfälle der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung 13

B. Fragestellung 15

C. Material und Methodik 16

1. Der Nachweis von HbF - Alkalidenaturierung - Säureelution 16
2. Die Bestimmung der Fibrinolyse - Hämagglutination 16
3. Die Genauigkeit der Methoden 17

D. Eigene Untersuchungen

1. HbF und Fibrinolyse vor der Entbindung 19
2. Änderung des HbF-Gehaltes und der Fibrinolyse während der Entbindung 19
   a) Spontanpartus ohne Komplikationen in der Austreibungs- und Nachgeburtsperiode
   b) Partus mit Kristellern
   c) Partus mit pathologischer Nachgeburtsperiode
   d) Partus durch Sectio
3. Die absolute Größe der Einschwemmung und die absolute Steigerung der Fibrinolyse 21
4. Beziehung zwischen HbF und Fibrinolyse in Abhängigkeit von der Blutgruppenverträglichkeit 22

E. Diskussion 24

1. Die Einschwemmung fetaler Erythrocyten 24
2. Die fibrinolytische Aktivität unter der Geburt 25
3. Einschwemmung fetaler Erythrocyten und Fibrinolyse 26
4. HbF-Einschwemmung und Fibrinolyse in Abhängigkeit von der Blutgruppenverträglichkeit 26

F. Zusammenfassung 27

Literaturverzeichnis 36

A. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

In den letzten Jahren haben zahlreiche Untersuchungen eine Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf während der Schwangerschaft und unter der Geburt bewiesen. Bei bestimmten geburtshilflichen Eingriffen und Komplikationen ist die Einschwemmung erhöht. Unabhängig davon beobachtete man eine Steigerung der Fibrinolyse während der Geburt und besonders bei geburtshilfichen Operationen. Somit erhebt sich die Frage, ob zwischen dem Übertritt kindlicher Blutelemente und einer gegenüber der Norm gesteigerten Fibrinolyse ein Zusammenhang besteht.

I. DER ÜBERTRITT FETALER ERYTHROCYTEN IN DEN KREISLAUF DER MUTTER

Auf die Möglichkeit eines Übertritts fetaler Erythrocyten in den Kreislauf der Mutter hat WIENER (1948) als erster hingewiesen. Heute wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, daß der Übertritt kleiner Mengen kindlichen Blutes in den Kreislauf der Mutter sehr häufig ist. Die Feto-Materne Transfusion (FMT) dagegen, d.h. ein erheblicher Blutverlust des Feten in den mütterlichen Kreislauf, ist wesentlich seltener.
Bekanntlich stellt die Plazenta keine unüberwindliche Schranke für korpuskuläre fetale Blutelemente dar (KLINE, 1948, BICKENBACH u. Mitarb. 1950, BILLICH 1952). Während es unter der Geburt zu Zotteneinrissen und Placentadefekten kommen kann, der Übertritt fetaler Blutelemente also per rhexin erfolgt, erklärt man sich die Einschwemmung kindlicher Erythrocyten im Laufe der Gravidität durch die Änderung der Gefäßpermeabilität, also per diapedesin.
Als Zeitpunkt des Übertritts werden alle Abschnitte der Gestationsperiode, vom ersten Drittel der Schwangerschaft bis zur Nachgeburtsperiode, diskutiert.
Die Bedeutung der Einschwemmung kindlicher Blutelemente liegt in

der Möglichkeit einer Sensibilisierung gegen Blutgruppeneigenschaften, besonders gegen den sog. Rh-Faktor. Neuerdings sind aber auch Fälle bekannt geworden, bei denen es auf Grund einer Hämolyse der kindlichen Erythrocyten in der Mutter zur Afibrinogenämie kam. Je nach der Größe des kindlichen Blutverlustes tritt schließlich eine Anämie des Neugeborenen oder ein schwerer hämorrhagischer Schock auf.

1. Der Nachweis der kindlichen Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf

Bei mikroskopischen Untersuchungen an Plazenten verträglicher und unverträglicher Schwangerschaften fanden sich Zottendefekte, und es gelang der Nachweis von Erythroblasten im intervillösen Raum. (KLINE 1948, BICKENBACH u. KIVEL 1950, SHILLER 1957, THOMSEN 1959, HUBER 1961). Den histologischen Nachweis von fetalen kernhaltigen Erythrocyten in retro- und intraplazentaren Hämatomen erbrachten BILLICH 1952, JAVERT u. REISS 1953.
Versuche mit radioaktiv markierten Erythrocyten, einen Übertritt von Erythrocyten durch die Plazentarschranke und eine FMT nachzuweisen, sind methodisch anfechtbar und außerdem nicht ungefährlich (NAESLUND et al. 1956, GUNSON 1957).
Der serologische Nachweis fetaler Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf gelang erstmals mit der 1921 von ASHBY entwickelten sog. Differentialagglutination. Da die Voraussetzung für diese Methode ein Blutgruppenunterschied zwischen Mutter und Kind ist, ist ihr Anwendungsbereich eingeschränkt. Den ersten Fall einer Neugeborenenanämie als Folge eines Blutverlustes in die Mutter konnte CHOWN 1954 jedoch so verifizieren.
Die Präcipitierungsreaktion mit Anti-HbF-Serum kann ohne Berücksichtigung der Blutgruppenkombination von Mutter und Kind verwendet werden. Da das Erwachsenenhämoglobin jedoch eine hemmende Wirkung auf die Präcipitation ausübt, ist das Ergebnis der Methode nur sicher zu bewerten, wenn HbF in genügender Menge vorhanden ist (HOSOI 1958).
HOSOI (1958) führte den Nachweis fetaler Blutbeimengungen durch die Kombination von Differentialagglutination und Präcipitation. Die Empfindlichkeit dieser "Kombinationsmethode" ist so hoch, daß 0,01 % fetale Blutzellen im mütterlichen Blut nachgewiesen werden können. Sie ist jedoch wegen ihrer komplizierten Durchführung für Routineuntersuchungen nicht geeignet.

Die sicherste und einfachste quantitative Methode ist heute die Alkalidenaturie-

rung nach SINGER, CHERNOFF u. SINGER (1951). In der von KÜNZER (1957) modifizierten Technik wird sie heute allgemein angewandt. Sie ist - ebenso wie die meisten anderen Nachweismöglichkeiten - nur an Hämolysaten durchführbar. Die Grundlage des Verfahrens bildet die hohe Alkaliresistenz der HbF, das ungefähr 100 mal resistenter gegenüber Alkali als alle anderen Hämoglobine ist. Zur Bestimmung der Alkaliresistenz des roten Blutfarbstoffs finden zwei grundsätzlich verschiedene Methoden Anwendung. Bei der ersten wird der Farbumschlag der Hb-Lösung nach Laugenzusatz photometrisch verfolgt und daraus die Zunahme des Denaturierungsproduktes bzw. der Abfall des noch nicht veränderten Blutfarbstoffs errechnet. Bei der zweiten wird die Denaturierung nach gewissen Zeiträumen durch Neutralisierung unterbrochen, das denaturierte Produkt durch Ammonsulfat ausgefällt und im Filtrat das noch unveränderte Hämoglobin spektrophotometrisch gemessen. Die mit der optischen und mit der Fällungsmethode gewonnenen Werte sind nicht vergleichbar. Für unter 10 % liegende Mengen HbF im Blutfarbstoffgemisch ist die optische Methode nicht brauchbar. Die Ergebnisse der Fällungsmethode treten rascher ein und sind sicherer als die der optischen. Mit ihr findet man bei Spontangeburten im mütterlichen Blut nach BETKE 0,3 - 0,8 %, in der Mehrzahl 0,4 - 0,6 %, nach OEHLERT (1961) 0,7 - 0,9 % HbF. GALLANTIS u. DANFORTH (1961) dagegen sind der Ansicht, daß die Genauigkeit der Alkalidenaturierung bei 2 % ihre Grenze hat. Hochspannungselektrophorese und Säulenchromatographie erlauben zwar ebenfalls eine Trennung von HbF und AbA, konnten sich jedoch bisher als Routinebestimmung nicht durchsetzen (KÜNZER u. AMBS 1958).

Die größte Verbreitung hat heute der sehr einfache qualitative Nachweis der HbF-haltigen Zellen nach der Elutionsmethode von KLEIHAUER u. BETKE (1960) gefunden. Da schon wenige cmm eingeschwemmten fetalen Blutes nachgewiesen werden können, stellt diese Methode heute den sichersten Nachweis von HbF im Kreislauf der Mutter dar. Damit ist es außerdem möglich geworden, die Verteilung des HbF in den einzelnen Erythrocyten zu beurteilen. Durch Auszählen eines Blutausstrichs und Bezugnahme auf die Zahl der Erythrocyten (WIMHÖFER, SCHNEIDER, LEIDENBERGER 1962) erlaubt die Methode sehr genaue quantitative Aussagen. Die Fehlerbreite ist sehr gering, da die Durchführung relativ einfach und ohne großen Aufwand vor sich geht. Sie beträgt durchschnittlich ± 15 % bis maximal ± 25 %, was jedoch bei dem äußerst geringen Ausmaß der Einschwemmung nicht ins Gewicht fällt.

Die Methode beruht auf der Elution des durch Lufttrocknung und Alkoholfixation denaturierten HbA durch einen Citronensäure-Phosphat-Puffer. Das HbF bleibt dabei erhalten. Nach der Färbung mit Hämatoxylin-Erythrosin sind die zuvor mit HbA gefüllten Erythrocyten als kreisrunde, leicht graurote Schatten zu erkennen,

während der Zellinhalt der HbF-Zellen, selbst bei 400facher Vergrößerung, homogen leuchtend rot gefärbt erscheint.
Untersuchungen, in denen die Bestimmung von fetalem Hämoglobin sowohl mit der Alkalidenaturierungs- als auch mit der Säureelutionsmethode durchgeführt wurden, ergeben eine allgemeine Übereinstimmung, besonders in der qualitativen Aussagekraft. Quantitativ besteht eine gewisse Differenz, da die mit der Alkalidenaturierung erzielten Ergebnisse niedriger liegen (BABINI 1959, KRISTOFFERSEN 1962, KIOSSOGLU 1963). Eine exakte quantitative Beziehung dieser beiden Methoden ist uns aus der Literatur jedoch nicht bekannt.

2. Untersuchungen über die Menge der eingeschwemmten Erythrocyten

a) Der HbF-Gehalt bei Nichtschwangeren

Im Venenblut von Nichtschwangeren konnten KLEIHAUER und BETKE (1960) sowie ZIPURSKY u. Mitarb. (1959, 1963) auch nach langem Suchen keine fetalen Erythrocyten finden.
Mit Hilfe der immunologischen Methode mit Anti-HbF ermittelten FINN u. Mitarb. (1963) dagegen bei vielen Nichtschwangeren 0,1 - 1,0 % HbF.

b) Der HbF-Gehalt des Retroplazentarblutes

BROMBERG et al. (1957) fanden mit Hilfe der Alkalidenaturierung im retroplazentaren Hämatom 1,8 - 3,8 % HbF. Diese Menge erwies sich als deutlich erhöht gegenüber den Werten im mütterlichen Venenblut, in dem sie 1,5 bis 1,9 % HbF nachweisen konnten. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß 0,18 - 1,33 % der Masse des retroplazentaren Hämatoms vom Kind stammen.

OEHLERT u. Mitarb. (1960) ermittelten dagegen einen mittleren Gehalt von 6,79 % bzw. neuerdings von unter 5 % HbF im Retroplazentarblut. Der Mittelwert von HbF im Venenblut lag sub partu mit 0,18 % bei den gleichen Fällen deutlich niedriger. Bei 8 rh-negativen Frauen war der Durchschnittswert mit 13,7 % HbF im Retroplazentarhämatom stark erhöht.

c) Der HbF-Gehalt des mütterlichen Blutes während der Schwangerschaft und der Geburt

Über die Menge des in der Schwangerschaft eingeschwemmten Blutes liegen keine einheitlichen Angaben vor. OEHLERT u. Mitarb. (1960) geben auf Grund von Reihenuntersuchungen einen normalen HbF-Gehalt von 0,5 - 0,7 % des mütterlichen Hb bei Schwangeren an. Unter der Geburt kommt es zu einem deutlichen Anstieg, im Frühwochenbett wieder zu einem Abfall der HbF-Werte im mütterlichen Venenblut. Stark erhöhte HbF-Werte fanden RUCKNAGEL u. CHERNOFF (1955) im 2. Drittel der Schwangerschaft, einen Rückgang dieser Werte im letzten Drittel und post partum. Auch bei einem pathologischen Schwangerschaftsverlauf kann der HbF-Gehalt erhöht sein. So fand sich bei schwerer Schwangerschaftstoxikose und bei Placenta praevia - noch bevor die ersten Symptome auftraten (DECIO u. SIBILLA 1960) - sowie bei schwerer Rh-Inkompatibilität (WEINER et al. 1958) ein auffallend hoher Anteil an HbF im mütterlichen Blut. Einen bei Trägerinnen von Blasenmolen beobachteten hohen Spiegel von HbF erklären DECIO u. SIBILLA (1960) mit einer Stimulation residualer fetaler Blutbildungsherde beim Erwachsenen durch die Gonadotropine der Plazenta. Ähnlich deuten RUCKNAGEL u. CHERNOFF (1955) den von ihnen nachgewiesenen HbF-Anstieg im 2. Drittel der Schwangerschaft.
Über die Häufigkeit des bei Spontangeburten eingeschwemmten Blutes liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Mit der Säureelution nach KLEIHAUER fanden TAYLOR u. KULLMANN (1961), PREISLER (1961), WIMHÖFER, SCHNEIDER u. Mitarb. (1962), ZIPURSKY et al. (1963) bei 15 - 25 % aller Spontangeburten vermehrt fetale Zellen. Während TAYLOR u. KULLMANN (1961) sowie ZIRURSKY u. Mitarb. (1963) insgesamt nur in 18 bzw. 15,8 % HbF-haltige Zellen beobachteten, konnten WIMHÖFER u. SCHNEIDER (1962)in 36,4 % aller Fälle HbF finden. Mit der Differentialagglutination gelang der Nachweis von HbF CREEGER u. STEELE (1957) in 71,0 % und HOSOL (1958) in 38,3 % der untersuchten Fälle (Tab. 1).
Erklärlicherweise variieren die Angaben über die Menge des bei einer Spontangeburt eingeschwemmten Blutes noch mehr. Mit der Alkalidenaturierung glaubten O'CONNOR et al. (1957) 30,7, RUCKNAGEL (1955) 11,0 und TAUBERT et al. (1960) 2,0 % HbF im mütterlichen Venenblut während der Geburt nachweisen zu können. Die normalerweise eingeschwemmte Menge beträgt weniger als 2 % HbF (BETKE). WIMHÖFER und SCHNEIDER (1962) fanden bei einem Viertel aller Gebärenden 0,04 - 0,12 ml fetalen Blutes und ZIPURSKY et al. (1963) in 15,8 % 0,1 - 3,0 ml fetale Erythrocyten im mütterlichen Blut. WIMHÖFER konnte keinen Unterschied bei Erst- und Mehrgebärenden nachweisen, im Gegensatz zu TAYLOR et al. (1961), die bei Erstgebärenden in 20 %,

bei Mehrgebärenden jedoch nur in 16 % der Fälle vermehrt HbF im mütterlichen Blut feststellten. Im Rahmen des Krankheitsbildes einer FMT wurden dagegen wesentlich größere Mengen (bis zu 11 %) beobachtet. Immer zeigten die Kinder eine Anämie unterschiedlichen Grades (Tab. 2). Bei den von KLEIHAUER und BRANDT (1964) untersuchten Fällen betrug der kindliche Blutverlust in die Mutter im Mittel 250 ml (!). Zwischen der Höhe des Blutverlustes und der Anämie besteht keine Korrelation, da der Grad der Anämie im wesentlichen von der Geschwindigkeit der Kreislaufauffüllung abhängig ist.

d) Der HbF-Gehalt des mütterlichen Blutes nach forcierter Entbindung

Über die Menge des eingeschwemmten fetalen Blutes und die Häufigkeit einer transplazentaren Blutung nach geburtshilflichen Eingriffen und Komplikationen berichten NOVAK (1953), BROMBERG et al. (1957), TAYLOR et al. (1961), ZIPURSKY u. Mitarb. (1961), CHRISTENSEN (1962), WIMHÖFER u. Mitarb. (1962), ZILLIACUS (1962), FINN et al. (1963), KEENAN et al. (1963), BROWN (1963) sowie ZIPURSKY u. Mitarb. (1963). So beobachteten WIMHÖFER, SCHNEIDER und LEIDENBERGER (1962) und ZILLIACUS (1962) einen erhöhten HbF-Gehalt des mütterlichen Blutes in 39,3 bzw. 31,6% der Fälle. Die Ergebnisse der anderen Untersuchungen liegen durchschnittlich bei 19 % der Fälle. Eine genaue Zusammenstellung der bisherigen Untersuchungen gibt Tab. 3.
Den höchsten Prozentsatz einer transplacentaren Blutung fand WIMHÖFER u.a. (1962) in 66,7 % der Fälle bei manueller Plazentalösung, während KEENAN (1963) und ZIPURSKY (1963) in ähnlichen Fällen HbF in 18 bzw. 17 % beobachteten. In der Häufigkeit der Einschwemmung kindlichen Blutes folgen dann vorzeitige Plazentalösung, Sectio, Credé, Kristellern sowie Placenta praevia (Tab. 4). Die Menge des bei geburtshilflichen Eingriffen eingeschwemmten Blutes wird von WIMHÖFER (1962) mit ca. 820 mm^3, von FINN (1963) und ZIPURSKY (1963) jeweils mit ca. 500 mm^3, angegeben.
Während TAYLOR und KULLMANN (1961), ZILLIACUS (1962) und KEENAN (1963) bei geburtshilflichen Eingriffen einen deutlichen Unterschied in der Einschwemmung bei Erst- und Mehrgebärenden fanden, konnten WIMHÖFER u. Mitarb. dies nicht bestätigen.

3. Folgen des Erythrocytenübertritts

a) beim Kind: Nichthämolytische Anämie und posthämorrhagischer Schock

Die FMT kann langsam über mehrere Wochen oder plötzlich und massiv erfolgen. Nach der Geburt steht die Asphyxie im Vordergrund. Die extreme Blässe, die Bewegungsarmut, die rasche und oberflächliche Atmung und der schnelle, meist schlecht gefüllte Puls lassen sich trotz Beatmung nicht bessern. Es besteht meist eine normochrome, normocytäre Anämie mit Erythroblastämie (PEARSON, DIAMOND 1959). Bei chronischem Blutverlust zeigt das Neugeborene dagegen eine hypochrome, mikrocytäre Anämie. Ist der Blutverlust sehr groß, kommt es zum posthämorrhagischen Schock mit fast völligem Fehlen der Atmung und bisweilen einer Herzinsuffizienz. Das akute Bild unterscheidet sich klinisch nur durch das Fehlen des Ikterus und einer Leber-Milzvergrößerung von einem schweren MHN. Extrem hohe Blutverluste des Feten in die Mutter (im Mittel 250 ml) beobachten KLEIHAUER und BRANDT (1964). Bei einem Gesamtblutvolumen von 350 - 400 ml bedeutet diese Menge jedoch einen absolut lebensbedrohenden Verlust für das Kind. Unter diesen Umständen müßte man häufiger Totgeburten auf eine FMT zurückführen.

b) bei der Mutter

1. Schockreaktion

Schockreaktionen bei der Mutter können schon durch Mengen von 5 - 10 ml fetalen Blutes ausgelöst werden (CHOWN 1954), um so mehr, wenn Fälle vorkommen, wie KLEIHAUER und BRANDT (1964) sie beobachtet haben. Wie bei einem Transfusionszwischenfall treten Schüttelfrost, Fieber und starke Rückenschmerzen auf. Einen solchen Fall beschreibt GUNSON (1957). Derartige Reaktionen sind trotzdem bis heute nur selten beobachtet worden. Worin die Ursache dieser Schockreaktionen liegt, ist nicht geklärt. Möglicherweise spielt eine Unverträglichkeit im ABO-System eine Rolle.

2. Sensibilisierung

Viel häufiger als ein anaphylaktischer Schock ist bekanntlich eine Sensibilisierung der Mutter bei Übertritt von fetalen Erythrocyten bei gegebener Blutgruppenkonstellation. Die - im Vergleich zu den vorkommenden Rh-Konstellationen - relativ seltene Sensiblisierung wird darauf zurückgeführt, daß zur Sensibilisierung

eine bestimmte Menge fetalen Blutes notwendig ist, eine Blutung der Frucht in die Mutter jedoch häufig nicht in diesem Ausmaß erfolgt (BROMBERG 1957). Die Angaben über das zur Sensibilisierung notwendige Volumen fetalen Blutes sind nicht einheitlich. So beobachten FINN et al. (1963) eine Sensibilisierung von Versuchspersonen durch Injektion von mehr als 1 ml Rh-positiven Blutes, WIMHÖFER u. Mitarb. (1962) sowie SCHNEIDER (1963) geben Werte von ungefähr 1 ml fetaler Erythrocyten an. ZIPURSKY et al. (1963) machen fetale Zellen in Mengen von 1,3 ml für eine Erstsensibilisierung verantwortlich. CLARKE u. Mitarb. (1963) beobachten eine Antikörperbildung bei rh-negativen männlichen Versuchspersonen nach Injektion von ca. 5 ml Rh-positiven Blutes. Eine Sensibilisierung bei ca. 50 % der getesteten Männer geben FREDA et al. (1964) an. Keine Antikörperbildung können WOODROW u. Mitarb. (1965) nach Injektion von 5 ml Rh-positiven Blutes bei Rh-negativen Frauen nachweisen. Sie räumen jedoch ein, daß Plazentaverletzungen die Häufigkeit und das Ausmaß der Einschwemmung fetalen Blutes ansteigen lassen und damit auch die Wahrscheinlichkeit der Sensibilisierung. Einen Hinweis auf den Zeitraum der FMT bis zum Auftreten von Antikörpern gibt die Beobachtung von GUNSON (1957). Er beschreibt einen Fall von heterospezifischer Schwangerschaft, in dem keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, das Kind jedoch bei der Geburt an einer schweren Anämie litt. Im mütterlichen Blut konnte man vom Ende der Gravidität bis zum 70. Tag post partum fetale Erythrocyten nachweisen. Erst am Ende dieser Zeit entwickelte die Mutter Antikörper gegen die Rh-Substanz des Kindes.

3. Hämorrhagien

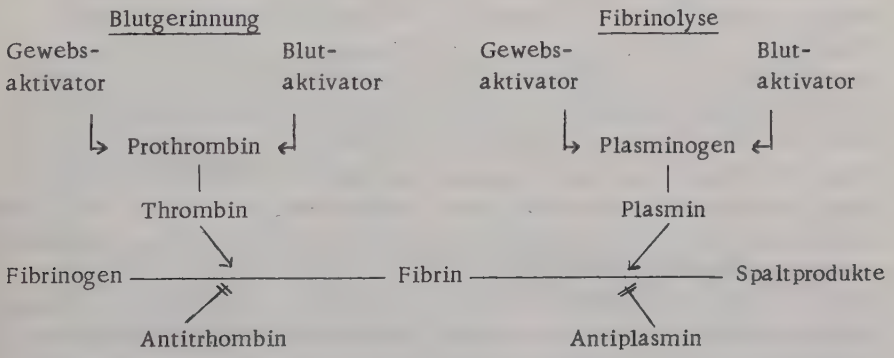
Durch die Einschwemmung fetalen Blutes kann es im Kreislauf der Mutter zum Auftreten heparinähnlicher und thrombolytischer Substanzen und damit zu einer Gerinnungsstörung kommen (CHOWN 1956). Hypofibrinogenämien bei inkompatiblen Bluttransfusionen beobachtete schon JONSSON (1936).
SAMET und BOWMAN (1961) berichten über einen Fall einer schweren FMT bei ABO-Inkompatibilität, wobei die Hämolyse der kindlichen Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf durch die Antikörper der Mutter zu einem Freiwerden von thromboplastisch wirkenden Substanzen, zur Defibrinierung und zur Afibrinogenämie geführt haben.
Als Ursache dieser Hypofibrinogenämie sehen REILLY und ZITO (1959) die Blutgruppenunverträglichkeit an. Sie fanden bei Frauen mit ABO-inkompatiblen Schwangerschaften und protrahierten Geburten erniedrigte Fibrinogenwerte, die sie auf den möglichen Übertritt von kindlichen Blutkörperchenantigenen in den mütterlichen Kreislauf zurückführten.

II. FERMENTMECHANISMUS DER FIBRINOLYSE

Sowohl die Blutgerinnung als auch das fibrinolytische Fermentsystem haben in neuester Zeit an Bedeutung gewonnen.
Beide Mechanismen sind wie andere proteolytische Fermentsysteme aufgebaut. Sie setzen sich im Prinzip zusammen aus: Kinasen, Proenzym, Enzym, Substrat und Inhibitoren (vgl. folgendes Schema).

Kinase ⟶	Proenzym ⟶	Enzym ⟶	Substrat ⟵	Inhibitor
(Thrombo-kinase	Prothrombin	Thrombin	Fibrinogen	Antithrombin)
(Fibrino-kinase	Plasminogen	Plasmin	Fibrin	Antiplasmin)

Eine Reihe von Untersuchungen deuten darauf hin, daß im Blut andauernd eine unterschwellige Gerinnung abläuft. Bei dieser sog. latenten Gerinnung soll laufend Fibrin gebildet werden. Unter physiologischen Verhältnissen findet jedoch keine Anhäufung des Fibrins statt, weil es durch fibrinolytische Vorgänge sofort wieder aufgelöst und entfernt wird. Zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse würde somit folgendes dynamisches Gleichgewicht bestehen (entn. STAMM):



Das Gerinnungs- und fibrinolytische System wird durch eine Reihe aktivierender und hemmender Stoffe reguliert, wobei für jede Aktivierungsphase ein Inhibitor vorhanden ist.
Die Anwesenheit bzw. die Menge der einzelnen Faktoren im Fermentsystem ist für den regulären Ablauf der latenten Gerinnung oder der Fibrinolyse von Bedeu-

tung. Das Vorhandensein von Aktivatoren oder freiem Enzym bzw. eine Verminderung der Inhibitoren oder des Substrats führen zu einer Verschiebung dieses Gleichgewichtes und damit zu einer Steigerung von Gerinnung oder Fibrinolyse.

1. Bestimmung der Faktoren des fibrinolytischen Systems

a) Proenzym: Plasminogen

Die Bestimmungsmethoden des Plasminogens, das im menschlichen Plasma in seiner inaktiven Vorstufe vorliegt, beruhen auf seiner Aktivierung zu Plasmin und der Messung dieser Fermentaktivität. Genaue Angaben über den Plasminogengehalt können erst nach Entfernung des Inhibitors gemacht werden. Die Eliminierung von Antiplasmin kann entweder durch Plasmaverdünnung oder durch Fällung der Euglobulinfraktion des Plasmas erfolgen. Dabei fällt Plasminogen aus, der Inhibitor dagegen bleibt in Lösung. Ob es jedoch gelingt, seine Wirkung vollkommen auszuschalten, ist nicht gesichert.

b) Enzym: Plasmin

Die Methoden der Plasminbestimmung beruhen auf seiner fibrinspaltenden Fähigkeit. Dabei wird die Zeit gemessen, die zur Auflösung eines Standardfibringerinnsels erforderlich ist. Hier wirkt Plasmin von außen auf Fibrin ein (äußere Fibrinolyse). Diese Bestimmung der Plasminaktivität läßt aber keinen Schluß zu über die eigentliche, im Blut vorhandene Aktivität des Ferments, da Plasmin hier beim Gerinnungsvorgang in den Thrombus eingeschlossen wird und dessen Angriffspunkt von innen heraus an einer größeren Oberfläche erfolgt (innere Fibrinolyse). Dazu genügen schon kleinste Mengen Plasmin. Wirkt jedoch Plasmin von außen auf ein Gerinnsel ein, so sind zu seiner Auflösung wesentlich größere Plasminmengen erforderlich.
Werden dagegen Fremdsubstrate wie Kasein gespalten, so wird damit die proteolytische Aktivität gemessen, die weniger spezifisch als die eigentlich fibrinolytische ist.

c) Inhibitor: Antiplasmin

Die Bestimmung des Inhibitors Antiplasmin erfolgt durch Zusatz von Plasmin zum Serum und der Messung der Restaktivität des Enzyms. Dabei ist jedoch nicht

bekannt, inwieweit auch Trypsininhibitoren Plasmin zu binden vermögen.

d) Fibrinolytische Aktivität

Die fibrinolytische Aktivität ist das Ergebnis der Stimulierung des fibrinolytischen Fermentsystems und seiner Hemmung. Da die Bestimmungsmethoden der einzelnen Fibrinolysefaktoren noch sehr viele Fehlerquellen enthalten, erschien es uns sinnvoll, die gesamte fibrinolytische Aktivität zu erfassen. Das ist möglich mit der Hämagglutinationsmethode nach DAUSSET, BERGEROT-BLONDEL, COLLIN (1956). Sie beruht auf der Agglutination von fibrinogenüberzogenen Erythrocyten durch Fibrinabbauprodukte, die bei der Fibrinolyse frei werden. Es ist allerdings nicht sicher bekannt, wie lange diese Spalt- und Abbauprodukte im Blut vorhanden sind. Diese Fehlerquellen haben wir bei unseren Untersuchungen insofern berücksichtigt, als die Bestimmungen immer zum gleichen Zeitpunkt ausgeführt wurden. Aus Untersuchungen von WÖRNER (1964) geht hervor, daß die bei gesteigerter Fibrinolyse auftretenden Lyseprodukte nach etwa einer Stunde um 50 % abgefallen sind.

2. Untersuchungen über das fibrinolytische Fermentsystem während der Schwangerschaft und der Geburt

Die Faktoren des Gerinnungs- und des fibrinolytischen Systems unterliegen während der Schwangerschaft und der Geburt Veränderungen. Die bisherigen Untersuchungen widersprechen sich jedoch zum Teil, wohl auf Grund der unterschiedlichen Methoden (Tab. 5).

a) Untersuchungen über die einzelnen Reaktionskomponenten.

Plasminogen

Den Nachweis einer Zunahme des Plasminogengehaltes des Blutes während der Schwangerschaft konnten MAKI et al. (1963) erbringen. Die Autoren untersuchten die fibrinolytische und proteolytische Aktivität der Euglobulinfraktion, die während der normalen Gravidität kontinuierlich anstieg und unter der Geburt ihren Höhepunkt erreichte. Bei den Plasminogenbestimmungen ist zu berücksichtigen, daß die Aktivierbarkeit des Plasminogens durch Urokinase in der Schwangerschaft herabgesetzt ist (ASTRUP u. BRAKMAN, 1963).

Plasmin

ELSNER (1957) beobachtete ein geringes Absinken der proteolytischen Aktivität des Plasmins unter der Geburt.

Fibrinogen

Die Erhöhung des Fibrinogengehaltes während der Gravidität und unter der Geburt ist von vielen Autoren nachgewiesen worden und kann als gesichert gelten (NIESERT 1955, SCHWALM 1956, BELLER 1957, ELSNER 1957, SANTONI 1959).

Antiplasmin

Eine deutliche Zunahme des Antiplasmingehaltes im Laufe der Schwangerschaft und während der Geburt beobachteten GUEST (1954), ELSNER (1957) und NIESERT (1955). Letzterer fand einen Antiplasminspiegel von 125 - 135 % zwei Stunden post partum gegenüber 10 % vor Geburtsbeginn. ASTRUP (1963) dagegen konnte keinen Anstieg des Plasmininhibitors nachweisen.

b) Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität

Beobachtungen über eine gesteigerte Fibrinolyse während der Gravidität liegen schon von HEDIN (1904) vor. Diese Ergebnisse wurden bestätigt (CIULLA u. LURASCHI 1953). Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität post partum fanden SMITH und SMITH (1947), MARGULIS et al. (1954) in 7 %, MAKI et al. (1963) in 7,3 %, COPE (1958) und SCHWALM (1956) in jeweils 30 % der untersuchten Fälle. CIULLA u. LURASCHI (1953) ermittelten während der Schwangerschaft eine Auflösung des Fibringerinnsels zu 28 %, während der Eröffnungsperiode zu 56 % und der Austreibungsphase zu 72 %.
RUNGE (1953) und BELLER (1957) dagegen konnten mit der Thrombelastographie während der Schwangerschaft und unmittelbar post partum keine Fibrinolyse feststellen.
Mit Methoden der Plasmaverdünnung fanden NIESERT (1955) und SANTONI (1959) während der Schwangerschaft keine und unter der Geburt nur eine leicht erhöhte Fibrinolyse. Erst eine Stunde post partum kam es zu gesteigertem Fibrinabbau mit deutlichem Fibrinogenverlust. HOWELL (1960) und ZILLIACUS (1961) fanden in keinem Fall eine nachweisbare Fibrinolyse im mütterlichen Venenblut, während im gleichzeitig entnommenen Uterusblut eine leicht erhöhte fibrinolytische Aktivität nachzuweisen war, die vermutlich auf der Beimengung von Zelldetritus und Gewebssaft aus Plazenta und Decidua zurückzuführen ist.

Zusammenfassend scheint es bemerkenswert, daß es trotz Anstieg von Plasminogen, Fibrinogen und Antiplasmin auch zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität während der Schwangerschaft und der Geburt kommen kann.

3. Die geburtshilflichen Afibrinogenämien als Extremfälle der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung

Die Aktivatoren des fibrinolytischen Systems unterteilt man - analog dem Gerinnungssystem - in Blut- und Gewebsaktivatoren. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen interessieren vor allem die Gewebsaktivatoren, die bei Gewebsläsionen (Trauma, Operation, Geburt) frei werden können. Als Beispiel für die Einschwemmung von Gewebsaktivatoren in den mütterlichen Kreislauf können nach heutiger Ansicht die geburtshilfichen Afibrinogenämien dienen.

Bei der vorzeitigen Lösung der Plazenta mit Afibrinogenämie nimmt SCHNEIDER (1952) eine Aktivierung der Gerinnung durch Gewebsaktivatoren aus Decidua und Plazenta an. Er führte genaue Untersuchungen über den Weg der Thrombokinaseeinschwemmung bei derartigen Extremfällen durch und konnte histologisch Rupturstellen der Basalplatte nachweisen.
Die Auslösung der intravasalen Gerinnung mit gleichzeitiger Fibrinolyse bei Fruchtwasserembolie ist wahrscheinlich in der Einschwemmung von Thrombokinase und Aktiviatoren der Fibrinolyse durch das Fruchtwasser in den Kreislauf der Mutter zu sehen. Den Nachweis von Fruchtwasserbestandteilen wie Mekonium, Lanugo und Chorionzotten konnten LUSBAUGH und STEINER (1942) erbringen.
Als Ursache der Fibrinolyse, die bei intrauterinem Fruchttod zur Afibrinogenämie führt, sehen REID et al. (1963) die Einschwemmung von fibrinolytischen und thromboplastisch wirksamen Substanzen aus der Decidua durch die sich zersetzenden Eihäute und die Plazenta an.
STAMM (1962) hält auf Grund eigener Untersuchungen an Afibrinogenämien die Einschwemmung thromboplastischer Stoffe in den Kreislauf der Mutter für gesichert. Die gleichzeitige Einschwemmung fibrinolytisch wirksamer Substanzen nimmt er an, da er bei allen postpartalen Afibrinogenämien eine starke Fibrinolyse fand.
Mit immunologischen Methoden konnten STEICHELE und HERSCHLEIN (1964) bei Fruchtwasserembolie, intrauterinem Fruchttod und vorzeitiger Plazentalösung eine Fibrinolyse nachweisen.
Die Aktivierung im Gerinnungs- und fibrinolytischen System bei geburtshilflichen

Afibrinogenämien in den geschilderten Extremfällen berechtigt zu der Annahme, daß aktivierende Substanzen in geringer Menge auch bei der normalen Geburt eingeschwemmt werden.
Die folgenden Untersuchungen sollen klären, inwieweit sich eine Aktivierung der Fibrinolyse bei Spontangeburten nachweisen läßt und inwieweit ein Zusammenhang mit der Einschwemmung fetaler Blutelemente besteht.

B. FRAGESTELLUNG

Wir kommen damit zu folgender Fragestellung:

1. Kommt es zur Einschwemmung fetaler Erythrocyten in die mütterliche Blutbahn?
   a. Wie häufig bei normalen Geburten?
   b. Wie hoch ist die absolute Menge?
   c. Welche geburtshilfichen Eingriffe sind dabei besonders gefährlich?
2. Ändert sich die fibrinolytische Aktivität im mütterlichen Blut während der Geburt?
   a. Wie oft bei normalen Geburten?
   b. Wie stark ist die Fibrinolyse?
   c. Bei welchen geburtshilflichen Eingriffen ist sie besonders hoch?
3. Besteht eine Beziehung zwischen Fibrinolyse und fetomaterner Transfusion sowie zwischen Fibrinolyse, fetomaterner Transfusion und Blutgruppenverträglichkeit im ABO-System?

C. MATERIAL UND METHODIK

Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir bei 33 Gebärenden vor und nach der Entbindung der Blut auf seinen Gehalt an fetalen Erythrocyten und gleichzeitig auf seine fibrinolytische Aktivität untersucht. Wir führten diese Untersuchungen bei Spontangeburten sowie bei verschiedenen geburtshilfichen Eingriffen durch (Tab. 6). Die Blutentnahme erfolgte in der Mehrzahl der Fälle in der ersten Stunde nach dem Blasensprung sowie 5 Minuten nach Ausstoßung der Plazenta. Lediglich in einem Fall wurde das Blut unmittelbar vor einem Credé'schen Handgriff und 5 Minuten danach abgenommen. Eine Übersicht über unsere Ergebnisse vermittelt Tabelle 7.

1. Der Nachweis von HbF

Zur quantitativen Bestimmung von fetalem Blutfarbstoff diente die Alkalidenaturierung nach SINGER, CHERNOFF, SINGER, in der Modifikation nach KÜNZER (1957). HbA wird mit Hilfe von 1,2 n NaOH denaturiert und mit gesättigtem Ammonsulfat ausgefällt ("Fällungsmethode"). Die Konzentration des alkaliresistenten HbF wird bei einer Wellenlänge von 540 mμ mit dem Zeiss-Spektrophotometer PMQ II gegen Aqua dest. gemessen.
Außerdem haben wir in allen Fällen einen mit der Säureelution nach KLEIHAUER u. BETKE hergestellten Blutausstrich untersucht und - entsprechend dem Vorgehen von WIMHÖFER u. SCHNEIDER - die Zahl der fetalen Zellen ermittelt. Die Elution von HbA erfolgt durch einen Citronensäure-Phosphat-Puffer. Nach Färbung der Ausstriche mit Hämatoxylin und Eryhtrosin erscheinen die HbF-haltigen Zellen homogen leuchtend rot.

2. Die Bestimmung der Fibrinolyse

Zur Ermittlung der fibrinolytischen Aktivität im mütterlichen Blut haben wir den Hämagglutinationstest nach DAUSSET, BERGEROT-BLONDEL, COLLIN

(1956) durchgeführt. Dadurch war es möglich, eine sehr geringe Fibrinolyse zu erfassen. Mit Fibrinogen beladene Erythrocyten eines O-Spenders werden mit dem Serum des zu untersuchenden Blutes zusammengebracht und die durch Fibrinabbauprodukte bedingte Agglutination der Erythrocyten geprüft. Da die Erythrocyten verschiedener Spender und die notwendige Präparation zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, haben wir das Serum aller Versuchspersonen eingefroren und in einem einheitlichen Arbeitsgang gegen die Erythrocyten eines Spenders ausgewertet. Die Testung der Erythrocytensuspension erfolgte gegen das Serum einer Afibrinogenämie mit totaler Fibrinolyse, die eine Agglutination bis zu einem Titer von 1 : 20 000 zeigte. Wir bezeichnen dabei eine Agglutination ab einem Titer von 1 : 128 als leicht gesteigerte Lyse.

In einer Versuchsreihe mit Männern zur Ermittlung eines Normalwertes erhielten wir keine Agglutination.

3. Die Genauigkeit der Methoden

Qualitativ stimmen die Ergebnisse der Säureelution und der Alkalidenaturierung überein. Quantitativ sind mit der Elutionsmethode schon geringere Mengen HbF nachweisbar als mit der Alkalidenaturierung. Die quantitative Genauigkeit der Säureelutionsmethode ist von der Ausstrichtechnik abhängig. Die genauesten Werte ergeben gleichmäßig dünne Ausstriche. Ein zu dick geratener Ausstrich erschwert die komplette Elution von HbF. Trotzdem ist die Fehlerbreite gering. Sie wird von WIMHÖFER u. SCHNEIDER (1962) mit ± 15 bis ± 25 % angegeben. Die Unzulänglichkeit der Alkalidenaturierung liegt in der verhältnismäßig ungenauen spektrophotometrischen Messung geringer HbF-Konzentrationen. KLEIHAUER u. BETKE (1960) geben eine Fehlerbreite von ± 0,5 % HbF an. GALLANTIS u. DANFORTH (1961) dagegen vertreten die Ansicht, daß die Genauigkeit dieser Methode bei 2 % HbF ihre Grenzen hat.
Ein zahlenmäßiger Vergleich der Ergebnisse der Alkalidenaturierung und Säureelution ist in der Literatur nicht bekannt. Lediglich einige, allerdings sehr unterschiedliche Berechnungen lassen einen Vergleich zu. Nach WIMHÖFER u.a. (1962) entsprechen 100 HbF-Zellen pro Ausstrich 0,01 o/oo HbF-Zellen im Blut und damit einer Blutmenge von ca. 0,3 ml. FINN (1963) stellte dagegen die Beziehung 200 HbF-Zellen pro Ausstrich gleich 0,1 o/oo HbF-Zellen im Blut gleich 0,5 ml auf.
Die eigenen Untersuchungen ergeben folgenden zahlenmäßigen Vergleich von Elution und Alkalidenaturierung:

weniger als 100 HbF-Zellen/Ausstrich --- weniger als 2,0 % HbF
mehr als 100 HbF-Zellen/Ausstrich --- mehr als 2,0 %

Bei der Fibrinolysebestimmung mit dem Hämagglutinationstest fehlen uns Vergleichsmöglichkeiten, da entsprechende Untersuchungen nicht bekannt sind. Auch ein Vergleich mit der Thrombelastographie ist nicht möglich, da diese nur eine vollständige Lyse anzeigt.

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. HbF und Fibrinolyse vor der Entbindung

Bei allen von uns untersuchten Gebärenden finden wir schon vor der Entbindung HbF-haltige Zellen im Venenblut, aber in der Regel weniger als 1 % HbF. Auch die Fibrinolyse ist nur gering.
Sehr hohe HbF-Werte vor der Entbindung beobachteten wir nur in drei Fällen: vor einer komplikationslosen Spontangeburt, vor einer Zwillingsgeburt, bei der während des Geburtsablaufs wegen Wehenschwäche eine Wehenmitteltropfinfusion gegeben wurde und vor einer Geburt, die wegen steigendem Antikörpertiter bei Rh-Inkompatibilität nach dreimaligem Einleitungsversuch durch Sectio beendet wurde.
Unter 33 Fällen können wir damit schon vor der Entbindung in 11 % (3 Fällen) einen hohen (mehr als 100 Zellen bzw. als 2,0 % HbF), in 24 % (8 Fällen) einen mittleren (50 - 100 Zellen bzw. 1 - 2 % HbF) und in 66 % (22 Fällen) einen geringen Anteil (bis 50 Zellen bzw. weniger als 1,0 % HbF) fetaler Zellen im mütterlichen Blut nachweisen. Die Fibrinolyse ist dagegen in keinem Fall schon vor der Entbindung auch nur unwesentlich (weniger als 1 : 4) erhöht.
Eine Beziehung zwischen der Höhe des HbF und der Stärke der Fibrinolyse besteht nicht.

2. Änderung des HbF-Gehaltes und der Fibrinolyse während der Entbindung

a) Spontanpartus ohne Komplikationen in der Austreibungs- und Nachgeburtsperiode

Im Venenblut fast aller Frauen, bei denen die Austreibungs- und Nachgeburtsperiode komplikationslos verläuft (11 Fälle), finden wir post partum mehr fetale Zellen als vor der Entbindung. Die Zunahme ist jedoch ausnahmslos nur gering. Zahl und Verhältnis der fetalen Zellen vor und nach dem Partus entsprechen fast immer den mit der Alkalidenaturierung gefundenen Werten.

Nur bei einem von 11 Fällen erreichte die Einschwemmung mittlere Werte (72 Zellen bzw. 0,5 % HbF). In allen anderen Fällen war keine nennenswerte Einschwemmung nachzuweisen.
Eine Änderung der Fibrinolysetiter, die 2 Titerstufen überschritt, fanden wir in 2 Fällen (1 x 3, 1 x 8 Stufen). Bei diesen Gebärenden mit wesentlich gesteigerter Fibrinolyse war auch die größte Erythrocyteneinschwemmung vorhanden, obwohl die Geburt hier komplikationslos verlief.
Eine geringe HbF-Einschwemmung bei gleichbleibender Stärke der Fibrinolyse beobachteten wir bei 6 Gebärenden. Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungsergebnisse an 3 Frauen, ohne Einschwemmung fetaler Erythrocyten, jedoch mit wenig erhöhter Fibrinolyse.

b) Partus mit Kristellern

Bei unseren Untersuchungen an 12 Frauen, bei denen im Ablauf der Geburt "kristellert" wurde, fanden wir bei zwei eine mittelstarke (57 bzw. 54 Zellen und 0,84 bzw. 0,77 % HbF) und bei einer eine verstärkte (60 Zellen, 2,5 % HbF) Einschwemmung.
Gegenüber Spontangeburten ohne Kristellern ist die Einschwemmung also erhöht (Tab. 9).
Eine Steigerung der Fibrinolyse um mehr als 2 Titerstufen kam 3 mal (2 x 3, 1 x 4 Stufen) zur Beobachtung, eine um 2 Stufen jedoch häufiger (Tab. 9).

Bei fast allen Entbindungen steigt also der Fibrinolysetiter, wenn auch nur wenig, an. Unverändert war die fibrinolytische Aktivität nur in einem Fall einer Blutgruppenverträglichkeit im ABO-System, bei dem jedoch die fetalen Zellen deutlich vermehrt waren. Bemerkenswert ist die Zunahme der Fibrinolyse um 4 Titerstufen bei einer Geburt, bei der ein Wehenmitteltropf angelegt wurde und die Plazenta sich erst nach 20 Minuten löste. Bei einer Entbindung aus Beckenendlage und Obergruppenunverträglichkeit stieg die Fibrinolyse um 3 Stufen. Eine Einschwemmung kindlicher Blutzellen war jedoch nicht nachzuweisen. In allen diesen Fällen wurde der Kristeller'sche Handgriff angewandt.
Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß sowohl die Einschwemmung fetaler Erythrocyten als auch die Fibrinolyse bei einer Entbindung mit Kristellern gegenüber einer Spontangeburt vermehrt sind.

c) Partus mit pathologischer Nachgeburtsperiode

Unter 8 Fällen, bei denen ein Credé'scher Handgriff, eine manuelle Lösung der Plazenta oder eine Nachtastung vorgenommen wurde, fanden wir einmal eine starke und einmal eine mittelstarke Einschwemmung fetaler Zellen.
Die Fibrinolyse war dagegen in 5 von 8 Fällen um mehr als 2 Titerstufen erhöht. Die Steigerung der Fibrinolyse ist in dieser Gruppe also am größten (Tab. 9).

Diesen Anstieg konnten wir hauptsächlich nach manueller Lösung und weniger häufig nach einem Credé'schen Handgriff nachweisen. Bei einer Frau beobachteten wir eine Steigerung der Fibrinolyse auf absolut hohe Werte. Dieser Fall einer Totgeburt, bei der die Frucht mit Hilfe der inneren Wendung geboren wurde, verdient besondere Erwähnung, da der manuellen Plazentalösung eine atonische Uterusblutung folgte. Dabei konnten wir eine Einschwemmung von 11,5 % HbF bzw. 180 fetalen Zellen nachweisen. Der enorme Anstieg der Fibrinolyse um 7 Titerstufen, bis zu einem Titer von 1 : 128, könnte hier aber auch mit dem Übertritt thromboplastisch und fibrinolytisch wirkender Substanzen gedeutet werden.

d) Partus durch Sectio

Bei einer Frau, die wegen einer Rh-Sensibilisierung von einem Rh-positiven Kind durch Sectio entbunden wurde, fanden wir eine Einschwemmung von 4,9 % HbF. Die Fibrinolyse war dabei nicht erhöht. Das ist deshalb besonders bemerkenswert, weil man hier eine rasche Hämolyse der übergetretenen Rh-positiven (D) Erythrocyten durch den hohen Antikörperspiegel (Anti-D 1 : 64) annehmen muß.
Andererseits konnten wir bei einem Kaiserschnitt wegen Geburtsstillstands bei allgemein verengtem Becken keine Einschwemmung fetaler Erythrocyten, jedoch eine Steigerung der Fibrinolyse um 3 Titerstufen nachweisen.

3. Die absolute Größe der Einschwemmung und die absolute Steigerung der Fibrinolyse

Betrachtet man alle 33 Frauen, so können wir nur bei einer eine sehr große (180 Zellen, 11,5 % HbF) und bei zwei weiteren eine große (2,5 bzw. 2,2 % HbF) Einschwemmung fetaler Eryhtrocyten finden. In diesen Fällen wäre die Menge des eingeschwemmten Blutes zur Sensibilisierung im Rh-System ausrei-

chend gewesen, zumal die Obergruppe des Kindes für die Mutter verträglich war. Die 3 Fälle verteilen sich auf eine Entbindung mit Kristeller'schem Handgriff und zwei Geburten mit manueller Plazentalösung (Tab. 8).
Vergleicht man die absolute Höhe der Fibrinolysetiter nach der Entbindung miteinander, so ergibt sich, daß ebenfalls dreimal höhere Werte erreicht wurden; einmal nach einer Spontangeburt (1 : 128), derselbe Wert nach einer manuellen Lösung der Plazenta bei Totgeburt und einmal bei einer Entbindung mit Kristellern (Tab. 8).
Nur bei einem Fall (Totgeburt und manuelle Plazentalösung) beobachteten wir die Kombination einer großen Einschwemmung fetaler Erythrocyten und eine erhöhte Fibrinolyse.

4. Beziehung zwischen HbF und Fibrinolyse in Abhängigkeit von der Blutgruppenverträglichkeit

Betrachten wir HbF-Gehalt und fibrinolytische Aktivität im mütterlichen Venenblut während der Geburt bei den untersuchten Fällen, so ergibt sich:

a) Bei allen 33 Gebärenden finden wir kindliche Erythrocyten in unterschiedlichem Ausmaß im mütterlichen Kreislauf. HbF-Werte, die als hoch anzusehen sind, liegen in 20 % (7 Fälle), mittlere in 35 % (11 Fälle) und niedrige in 45 % (15 Fälle) vor. Die fibrinolytische Aktivität dagegen ist in 60 % (20 Fälle) sehr gering. In 30 % (10 Fälle) ergeben sich mittlere und in 10 % (3 Fälle) höhere Fibrinolysetiter (Tab. 8).

b) Berücksichtigt man allein die Änderung der Werte während der Geburt, so nimmt das HbF in 10 % (3 Fälle) stark, in 15 % (4 Fälle) mäßig und in 75 % (26 Fälle) nicht oder nur unwesentlich zu. Zu einem bemerkenswerten Übertritt kindlichen Blutes in die Mutter kommt es also in dieser Auswahl in 25 %. Vergleichsweise steigt der Fibrinolysetiter während der Geburt in 35 % (11 Fälle) stärker, in 15 % (6 Fälle) nur mäßig und in 50 % (16 Fälle) nur geringfügig an. Daraus ergibt sich, daß bei den untersuchten Frauen in der Hälfte der Fälle eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität erfolgte (Tab. 9).

c) Damit erhebt sich die Frage, ob eine Beziehung zwischen der Einschwemmung fetaler Blutelemente und der Änderung der Fibrinolyse besteht. Wenn keine Verbindung zwischen der Einschwemmung kindlicher Erythrocyten und dem Anstieg der Fibrinolyse gegeben ist, ist zu erwarten, daß in 50 % der Fälle mit starker und in 50 % aller Frauen ohne Einschwemmung ein Fibrinolyseanstieg

erfolgt. Von den 7 Frauen mit erhöhter Einschwemmung würden also bei rein zufälligem Zusammentreffen 50 %, d.h. 3,4 eine gesteigerte Fibrinolyse zeigen. Tatsächlich waren es 3, die bei entsprechender Einschwemmung eine erhöhte Fibrinolyse zeigten.

d) Ein für die Mutter gefährliches Ereignis ist aber nur zu erwarten, wenn die übertretenden Erythrocyten nach ihrer ABO-Blutgruppe für die Mutter unverträglich sind und durch deren Isoagglutinine hämolysiert werden. Es ist deshalb nötig, auch die Blutgruppe zu berücksichtigen.
In 8 Fällen waren die Erythrocyten des Kindes nach ihrer ABO-Blutgruppe für die Mutter unverträglich. Bei zwei dieser Frauen beobachteten wir eine mittelgroße Einschwemmung; bei einer Frau stieg gleichzeitig der Fibrinolysetiter um 2 Stufen. Sechsmal war die Einschwemmung nur gering, trotzdem trat in je einem Fall ein starker bzw. mittlerer Anstieg der Fibrinolyse ein. Geht man von der absoluten Höhe des HbF und der Fibrinolysetiter aus, so ergibt sich bei diesen 8 Fällen, daß viermal mittlere und einmal hohe HbF-Werte gefunden wurden, die Fibrinolysetiter aber nur einmal 1 : 32 und 1 : 8 erreichten und in allen anderen Fällen der Titerwert 1 : 4 nicht überschritten wurde. Je einmal stellten wir einen mäßig erhöhten bzw. mittleren HbF-Wert kombiniert mit einer leicht gesteigerten bzw. mittleren Fibrinolyse im mütterlichen Blut fest.

Die Kombination eines vermehrten Erythrocytenübertritts mit einer Erhöhung der Fibrinolyse ist also rein zufällig und erklärt sich mit der Häufigkeit der beiden Ereignisse.

D. DISKUSSION

1. Die Einschwemmung fetaler Erythrocyten

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß bei allen Entbindungen fetale Erythrocyten in wechselnder Menge im mütterlichen Kreislauf nachgewiesen werden können. Demgegenüber haben WIMHÖFER und SCHNEIDER (1962) in 76 %, CREGER et al. (1957) in 71 %, BENZ, BETKE und KLEIHAUER (1955) in 70 %, HOSOI (1959) in 59 %, ZILLIACUS (1962) in 50 % und FINN (1961/63) nur in 12 % fetale Blutzellen im mütterlichen Venenblut gefunden. Im Gegensatz zu diesen Autoren führten wir die HbF-Bestimmung nicht vor sondern während der Geburt durch. Für den Übertritt fetaler Blutelemente kann man heute noch keine endgültige Erklärung geben. Möglicherweise kommt es - auch schon während der Schwangerschaft - zu geringen Zottenverletzungen, durch die die Transfusion fetalen Blutes ermöglicht wird. Bei der histologischen Untersuchung zahlreicher Plazenten konnten jedoch keine Defekte nachgewiesen werden. Das würde für eine Diapedesisblutung sprechen.
Sowohl bei komplikationslosen Spontangeburten als auch bei Entbindungen mit geburtshilflichen Operationen wird fetales Blut in die mütterliche Blutbahn eingeschwemmt. Bei den von uns ausgewählten Fällen lassen sich jedoch keine Durchschnittswerte angeben, da die Streuung zu groß ist (-24 bis +76 Zellen). ZIPURSKY et al. (1959/63) zählten durchschnittlich weniger als 20 fetale Zellen im mütterlichen Blut. Dieser Unterschied liegt möglicherweise in einer ungenaueren Auszählung der Ausstriche oder in der kleineren Zahl der Fälle begründet. Außerdem führten wir keine Reihenuntersuchungen durch, sondern wählten pathologische Entbindungen aus.
Geburtshilfliche Eingriffe während der Austreibungs- und Nachgeburtsperiode bewirken nicht immer eine vermehrte Einschwemmung von kindlichen Blutzellen. Während wir bei Geburten mit Kristellern oder Operationen in der Nachgeburtsperiode in einem Drittel aller Fälle eine oft sogar starke Zunahme von HbF nachgewiesen haben, konnten wir bei Spontangeburten lediglich in 10 % einen mittleren Anstieg der kindlichen Blutkörperchen feststellen. Während WIMHÖFER u. Mitarb. (1962) bei geburtshilflichen Komplikationen durchschnittlich 820 mm^3 kindliches Blut in der Mutter nachgewiesen haben, sind es bei den von uns unter-

suchten Entbindungen nur 450 mm^3. Nach SCHNEIDER (1964) steigt mit der Menge des eingeschwemmten kindlichen Blutes die Gefahr der Sensibilisierung einer rh-negativen Frau. Auch HÜBNER (1965) und PFLEIDERER (1965) konnten an statistischen Untersuchungen zeigen, daß das Sensibilisierungsrisiko nach geburtshilflichen Eingriffen größer ist als nach Spontangeburten.
Eine Beziehung zwischen HbF-Einschwemmung, Geburtsdauer und Anwendung von Wehenmitteln läßt sich an unserem kleinen Material nicht sichern.

2. Die fibrinolytische Aktivität unter der Geburt

Die fibrinolytische Aktivität haben wir mit Hilfe des Agglutinationstestes bestimmt. Obwohl diese Methode den empfindlichsten Nachweis der Fibrinolyse erbringt, wird sie wegen der schwierigen Durchführung nur selten angewandt, so daß wir keine Vergleichsmöglichkeiten haben.
Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß sich die Fibrinolyse nicht immer ändert. In 50 % aller Entbindungen finden wir eine Steigerung der Fibrinolyse um 1 Titerstufe, in 15 % um 2 und in 35 % um 3 und mehr Stufen.
Bei Spontangeburten haben wir in einem Fall eine Zunahme der Agglutination um 8 Titerstufen beobachtet. Diese Steigerung läßt sich aus dem Geburtsablauf nicht erklären. Möglicherweise ist hier die Entbindung als Stress einer der ursächlichen Faktoren.
Eine Steigerung des Fibrinolyse-Titers finden wir nach Entbindungen mit Kristeller'schem Handgriff in 65 %, nach Operationen in der Nachgeburtsperiode (Credé, manuelle Plazentalösung und Nachtastung) in 60 %. Beachtung scheint dabei den intrauterinen Manipulationen zuzukommen, da nach derartigen Eingriffen eine erhebliche Lysesteigerung zu beobachten ist.
Diese Ergebnisse stimmen mit denen von ELSNER (1959) überein, der eine erhöhte fibrinolytische Aktivität bei Plazentaretention beobachtete.
Bei Spontangeburten dagegen steigt der Fibrinolyse-Titer nur in 30 %. Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität bei verlängerten Geburten, wie sie SMITH und SMITH (1947) und ELSNER (1959) angeben, haben wir nicht nachgewiesen.

3. Einschwemmung fetaler Erythrocyten und Fibrinolyse

Eine vermehrte Einschwemmung fetaler Blutelemente und leicht gesteigerte Fibrinolyse-Titer konnten wir in 15 % (5 Fälle unseres Beobachtungsgutes) feststellen. Dabei handelt es sich vorwiegend um Entbindungen mit Kristellern, Credé'schem Handgriff oder manueller Plazentalösung. Hierbei kann den Manipulationen am Uterus sowohl für den Übertritt fetaler Blutzellen als auch lysesteigernder Substanzen eine ursächliche Bedeutung zukommen. Zwischen transplazentarer Blutung und Fibrinolyse besteht aber kein kausaler Zusammenhang. Beide Faktoren treffen - nach dem Gesetz der Häufigkeit - rein zufällig aufeinander.
Allerdings scheinen beide Vorgänge durch geburtshilfliche Operationen und Komplikationen, besonders in der Nachgeburtsperiode, begünstigt zu sein. Wahrscheinlich kommt es dabei zu vermehrter Einschwemmung thromboplastischer und fibrinolytischer Substanzen aus dem retroplazentaren Hämatom. Hierbei spielen sowohl der manuelle Eingriff als auch der gesteigerte Druck bei verzögerter Plazentalösung eine Rolle.
Im Fall einer Totgeburt beobachteten wir eine Fibrinolysesteigerung um 7 Titerstufen, wahrscheinlich ausgelöst durch toxische Substanzen der Frucht (SCHNEIDER Ch. 1952).

4. HbF-Einschwemmung und Fibrinolyse in Abhängigkeit von der Blutgruppenverträglichkeit

Eine erhöhte HbF-Einschwemmung können wir in 72 % bei Obergruppenverträglichkeit und in 62 % bei Unverträglichkeit zwischen mütterlichem und kindlichem Blut feststellen. FINN (1961/63) beobachtete bei ABO-kompatiblen Schwangerschaften in 12 bzw. 8 % der Fälle zahlreiche HbF-haltige Erythrocyten. ZIPURSKY (1963) gibt aus seinen Untersuchungen eine Einschwemmung von 0,1 - 0,2 ml fetaler Blutkörperchen in 15 % der Fälle an. In 50 % der getesteten Fälle findet COHEN (1964) kindliche Blutzellen im mütterlichen Kreislauf, wobei in 10 % der kindlichen Blutverlust 0,5 - 40 ml beträgt. Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen von FRASER u. RAPER (1962), die zahlreiche HbF-haltige Zellen bei ABO-inkompatiblen Schwangerschaften finden. Eine gleichzeitige Fibrinolysebestimmung führten sie aber nicht durch.

F. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Übertritt von kindlichen Blutkörperchen und der Fibrinolyse bei Spontangeburten und geburtshilflichen Eingriffen bei 33 Gebärenden untersucht. Zum Nachweis von HbF diente die Alkalidenaturierung nach SINGER, CHERNOFF, SINGER in der Modifikation nach KÜNZER, zur Darstellung der fetalen Erythrocyten die Säureeleution nach KLEIHAUER und zur Fibrinolysebestimmung der Hämagglatinationstest nach DAUSSET, BERGEROT - BLONDEL, COLLIN.

Vor der Entbindung konnte durchschnittlich weniger als 1 % HbF im mütterlichen Blut nachgewiesen werden. Die Fibrinolyse war nie erhöht. Eine Zunahme der HbF-Werte wurde bei allen Spontangeburten mit komplikationsloser Austreibungs- und Nachgeburtsperiode festgestellt. Bei Geburten mit Kristeller'schem Handgriff fand man in 40 % und bei pathologischer Nachgeburtsperiode in 30 % eine Zunahme der kindlichen Blutzellen im mütterlichen Blut. Die Fibrinolyse zeigte bei Spontangeburten in 30 %, bei Entbindungen mit Kristellern in 65 % und mit operativ geleiteter Nachgeburtsperiode in 60 % einen Anstieg um 2 oder mehr Titerstufen.
Ein kausaler Zusammenhang zwischen transplazentarer Blutung und Fibrinolyse besteht nicht. Die Kombination ist rein zufällig und folgt nur dem Gesetz der Häufigkeit.

Tab. 1: HbF-Gehalt im Retroplazentarblut und im mütterlichen Blut während Gravidität und Geburt. (nach Literatur-Angaben)

Autor	Meth.	Spontangeburt			Gravidität			Retroplazentarblut		
		Fälle	HbF %	Fälle (%)	Fälle	HbF %	Fälle (%)	Fälle	HbF %	Fälle (%)
Wimhöfer (1962)	E	231	--	36,4	--	--	--	--	--	--
Creger (1957)	D	10	--	71,4	--	--	--	--	--	--
Betke (1957)	A	177	2,0	70,0	--	--	--	43	40,0	27
Christensen (1962)	A	31	0,5	60,0	--	--	--	31	--	60
Hosoi (1959)	D	32	--	59,0	--	--	--	98	--	96
Brown (1963)	E	83	1,0	50,0	--	--	--	--	--	--
O'Connor (1957)	A	24	2,0	30,7	--	--	--	--	--	--
Zipursky (1959/63)	E	9	20Z	21,4	--	--	--	--	--	--
		161	--	15,8	--	--	--	--	--	--
Keenan (1963)	E	23	--	19,0	--	--	--	--	--	--
Taylor (1961)	E	17	--	17,3	--	--	20,0	--	--	--
Zilliacus (1962)	E	7	18	16,6	--	--	--	--	--	--
Taubert (1960)	A	10	2,0	15,8	--	--	--	--	--	--
Finn (1961/63)	E	30	--	12,0	--	--	--	--	--	--
		12	--	5,2	--	--	--	--	--	--
Rucknagel (1955)	P	10	0,3	11,0	10	0,7	11,0	--	--	--
Bromberg (1957)	A	41	1,4	--	--	--	--	41	3,8	--
Oehlert (1960/61)	A	100	0,18	--	33	0,7	44,0	29	6,8	--
Kristoffersen (1962)	A	--	--	--	65	2,8	--	--	--	--

Abkürzungen:
A = Alkalidenaturierung
D = Differentialagglutination
E = Säureelution
P = Präcipitierung

Tab. 2: Der HbF-Gehalt im mütterlichen Blut bei anämischen Kindern (nach Literaturangaben)

Autor		Methode	Fälle	% HbF
Chown	(1954)	A	1	11,0 %
Goodhall	(1958)	E		5-10,0 %
Borum	(1957)	A	2	8,3 %
Pearson	(1959)	A	2	7,9 %
Mannherz	(1960)	A	1	7,4 %
Krivitt	(1959)	A	1	6,6 %
Bergsjø	(1960)	E	1	6,0 %
Paros	(1962)	E	1	6,0 %
Birò	(1961)	A	4	5,6 %
Vanura	(1961)	A	1	4,5 %
Kleihauer	(1964)	E + A	9	ca. 4,0 % (ca. 250 ml)

Tab. 3: Der HbF-Gehalt im mütterlichen Blut nach forcierter Entbindung und Spontangeburten (nach Literaturangaben)

Autor		Methode	Forcierte Entbindung			Spontangeburt		
			Fälle	% HbF	% Fälle	Fälle	% HbF	% Fälle
Novak	(1953)	A	--	--	11,0	--	--	--
Bromberg	(1957)	A	7	1-2	--	41	1,4	--
Taylor	(1961)	A	--	--	18,0	17	--	17,3
Christensen	(1962)	A	33	--	19,0	31	0,5	60,0
Wimhöfer	(1962)	E	71	über 100 Z	39,3	231	--	36,4
Zilliacus	(1962)	E	--	75 % Z	31,6	7	18	16,6
Finn	(1963)	E	8	über 10 Z	23,5	12	--	5,2
Keenan	(1963)	E	10	--	18,0	23	--	19,0
Zipursky	(1963)	E	28	--	10,0	161	--	15,8

Tab. 4: Die HbF-Einschwemmung bei verschiedenen geburtshilflichen Komplikationen (in % der Fälle, nach Literaturangaben)

Autor	Man.Lösg	Sectio	Credé	Krist.	Forceps	Vorz.Lösg	Plac.präv.	Sponta
Novak (1953)							11	
O'Connor (1957)		29			0	50	33	30,7
Taylor (1961)		0			75			17,3
Christensen (1962)							19	60,0
Wimhöfer (1962)	66,7	47,5	45,5	37.5	32,2			36,4
Zilliacus (1962)		55,0			33,0			16,0
Keenan (1963)	18,0	10,0			50,0			19,0
Zipursky (1963)	17,0	23,2			10,0		0	15,8

Tab. 5: Fibrinolyse und ihre Faktoren im mütterlichen Blut während der Geburt (nach Literaturangaben)

Maki	(1963)	Plasminogen	erhöht (in 90 %)
Elsner	(1957)	Plasmin	erniedrigt
Niesert	(1955)	Fibrinogen	erhöht
Schwalm	(1956)	"	"
Beller	(1957)	"	"
Elsner	(1957)	"	"
Santoni	(1959)	"	"
Guest	(1954)	Antiplasmin	erhöht
Elsner	(1957)	"	"
Niesert	(1956)	"	"
Astrup	(1963)	"	nicht erhöht
Smith/Smith	(1947)	Fibr. Aktivität	erhöht
Margulis	(1954)	"	" (in 7,0 %)
Maki	(1963)	"	" (in 7,3 %)
Cope	(1958)	"	" (in 30 %)
Schwalm	(1956)	"	" (in 30 %)
Ciulla	(1953)	"	"
Runge	(1953)	"	nicht erhöht
Beller	(1957)	"	" "
Niesert	(1957)	"	leicht erhöht sub partu
Santoni	(1959)	"	" " " "
Howell	(1960)	"	nicht erhöht
Zilliacus	(1961)	"	" "

Tab. 6: Übersicht über die untersuchten Fälle

Geburtshilflicher Eingriff	Zahl
Spontanpartus, ohne Druck auf den Uterus	11
Partus mit Kristellern	12
Credé, manuelle Lösung, Nachtastung	8
Sectio	2
	33

Tab. 8: Absolute HbF-Werte und Fibrinolysetiter bei den untersuchten Entbindungen (Prozentzahlen abgerundet)

a) Absolute HbF-Werte

	Zahl	hoch (über 2 % HbF)	mittel (1-2 % HbF)	niedrig (unter 1 % HbF)
Spontangeburt	11	0 % (0)	55 % (6)	45 % (5)
Geburt mit Kristellern	12	25 % (3)	35 % (4)	40 % (5)
Credé, Sectio, manuelle Lösung, Nachtastung	10	40 % (4)	10 % (1)	50 % (5)
Summe	33	20 % (7)	35 % (11)	45 % (15)

b) Absolute Höhe der Fibrinolyse

	Zahl	hoch (1 : 32 - 1 : 128)	mittel (1 : 8 - 1 : 16)	niedrig (1 : 0 - 1 : 4)
Spontangeburt	11	10 % (1)	20 % (2)	70 % (8)
Geburt mit Kristellern	12	10 % (1)	35 % (4)	55 % (7)
Credé, Sectio, manuelle Lösung, Nachtastung	10	10 % (1)	40 % (4)	50 % (5)
Summe	33	10 % (3)	30 % (10)	60 % (20)

Tab. 10: Die Fibrinolyse in Beziehung zum HbF-Gehalt (Prozentzahlen abgerundet)

	Zahl	Fibrinolyse hoch (1 : 32 - 1 : 128)	Fibrinolyse mittel (1 : 8 - 1 : 16)	Fibrinolyse niedrig (1 : 0 - 1 : 4)
HbF - hoch (über 100 Z)	7	30 % (2)	15 % (1)	55 % (4)
HbF - mittel (50-100 Z)	11	10 % (1)	25 % (3)	65 % (7)
HbF - niedrig (unter 50 Z)	15	0 % (0)	40 % (6)	60 % (9)
Summe	33	15 % (3)	25 % (10)	60 % (20)

Tab. 9: Die Änderung der HbF-Werte und der Fibrinolyse während der Geburt (Prozentzahlen abgerundet)

a) HbF im mütterlichen Kreislauf

	Zahl	Anstieg auf 2 %	Anstieg auf 1 - 2 %	kein wesentl. Anstieg
Spontangeburt	11	0 % (0)	10 % (1)	90 % (10)
Geburt mit Kristellern	12	10 % (1)	20 % (2)	70 % (9)
Credé, Sectio, manuelle Lösung, Nachtastung	10	20 % (2)	10 % (1)	70 % (7)
Summe	33	10 % (3)	15 % (4)	75 % (26)

b) Fibrinolyse-Titer bei der Mutter

	Zahl	Anstieg um 3-8 St.	Anstieg um 2 St.	kein wesentl. Anstieg
Spontangeburt	11	20 % (2)	10 % (1)	70 % (8)
Geburt mit Kristellern	12	25 % (3)	40 % (5)	35 % (4)
Credé, Sectio, manuelle Lösung, Nachtastung	10	60 % (6)	0 % (0)	40 % (4)
Summe	33	35 % (11)	15 % (6)	50 % (16)

Tab. 7: HbF und Fibrinolysetiter bei den untersuchten Entbindungen (a)

Nr.	Geburtshilflicher Eingriff		Zellen Ausstrich	Diff.	% HbF	Diff.	Fibrinolyse-titer	Diff.	Obergruppen-verträglich
1	Spontanpartus	a.p.	63	+72	0,62	+0,46	1 : 0	+8	verträglich
		p.p.	135		1,08		1 : 128		
2	Spontanpartus	a.p.	27	+42	0,83	+0,42	1 : 2	+1	verträglich
		p.p.	69		1,25		1 : 4		
3	Spontanpartus	a.p.	48	+39	1,84	+0,31	1 : 4	+1	verträglich
		p.p.	87		2,15		1 : 8		
4	Spontanpartus	a.p.	30	+15	0,20	+0,23	1 : 0	+2	verträglich
		p.p.	45		0,43		1 : 2		
5	Spontanpartus	a.p.	3	+ 9	0,16	+0,11	1 : 2	+1	unverträglich
		p.p.	12		0,27		1 : 4		
6	Spontanpartus	a.p.	21	+ 6	0,22	+0,01	1 : 1	+1	verträglich
		p.p.	27		0,23		1 : 2		
7	Spontanpartus	a.p.	82	- 6	1,69	+0,05	1 : 1	+1	verträglich
		p.p.	76		1,74		1 : 2		
8	Spontanpartus	a.p.	--	--	0,77	-0,18	1 : 0	+3	verträglich
		p.p.	--		0,59		1 : 4		
9	Spontanpartus	a.p.	84	-24	1,92	-0,48	1 : 4	+1	verträglich
		p.p.	60		1,44		1 : 8		
10	spontan, leichter Druck	a.p.	--	--	0,82	+0,06	1 : 2	0	unverträglich
		p.p.	--		0,88		1 : 2		
11	spontan, leichter Druck, Wehenmittel	a.p.	75	+ 3	1,70	-0,04	1 : 0	+1	verträglich
		p.p.	78		1,66		1 : 1		
12	Kristellern	a.p.	60	+60	1,5	+2,5	1 : 4	+1	verträglich
		p.p.	120		4,0		1 : 8		
13	Kristellern	a.p.	21	+57	0,18	+0,84	1 : 2	+2	unverträglich
		p.p.	78		1,02		1 : 8		

Fortsetzung zu Tabelle 7 (b)

Nr.	Geburtshilflicher Eingriff		Zellen Ausstrich	Diff.	% HbF	Diff.	Fibrinolyse-titer	Diff.	Obergruppen-verträglich
14	Kristellern	a.p. p.p.	3 57	+54	0,16 0,93	+0,77	1 : 1 1 : 1	0	unverträglich
15	Kristellern	a.p. p.p.	18 51	+33	0,30 0,59	+0,29	1 : 0 1 : 3	+3	verträglich
16	Kristellern Wehenmittel	a.p. p.p.	63 93	+30	0,95 1,18	+0,23	1 : 1 1 : 4	+2	unverträglich
17	Kristellern, Wehen-mittel, 550 ml Blutverl.	a.p. p.p.	27 48	+21	0,27 0,61	+0,34	1 : 1 1 : 16	+4	verträglich
18	Vakuumextraktion mit Kristellern	a.p. p.p.	18 36	+18	0,22 0,47	+0,25	1 : 2 1 : 8	+2	verträglich
19	Kristellern Wehenmittel	a.p. p.p.	72 87	+15	1,12 1,81	+0,69	1 : 0 1 : 1	+1	unverträglich
20	Kristellern	a.p. p.p.	21 30	+ 9	0,14 0,27	+0,13	1 : 2 1 : 4	+1	unverträglich
21	Kristellern	a.p. p.p.	2 6	+ 4	0,17 0,50	+0,33	1 : 1 1 : 4	+2	verträglich
22	Kristellern Bracht-Veit-Smell 400 ml Blutverl.	a.p. p.p.	96 90	- 6	2,73 2,41	-0,42	1 : 4 1 : 32	+3	unverträglich
23	Kristellern Gemini, Wehenm.	a.p. p.p.	102 72	-30	2,70 1,43	-0,27	1 : 0 1 : 2	+2	?
24	Wendung, Extrakt. Totgeb., man. Lösg. aton. Blutg. (500 ml) Wehenmittel	a.p. p.p.	15 195	+180	0,17 11,70	+11,53	1 : 1 1 : 128	+7	?

Fortsetzung zu Tabelle 7 (c)

Nr.	Geburtshilflicher Eingriff		Zellen-Ausstrich	Diff.	% HbF	Diff.	Fibrinolyse-titer	Diff.	Obergruppen-verträglich
25	spontan, ohne Druck man. Lösg. 820 ml Blutverlust	a.p. p.p.	9 18	+ 9	0,25 0,51	+0,26	1 : 0 1 : 16	+5	verträglich
26	spontan, ohne Druck man. Lösg. 600 ml Blutverlust	a.p. p.p.	6 24	+18	0,23 0,33	+0,10	1 : 2 1 : 16	+3	verträglich
27	Vakuumextraktion Kristellern, Credé, 200 ml Blutverlust Wehenmittel	a.p. p.p.	45 87	+42	0,32 2,54	+2,22	1 : 0 1 : 4	+3	verträglich
28	Vakuumextraktion Kristellern, Credé, 300 ml Blutverlust	a.p. p.p.	6 12	+ 6	0,34 0,44	+0,10	1 : 2 1 : 4	+1	verträglich
29	spontan, ohne Druck, Credé, 300 ml Blut-verlust	a.p. p.p.	105 108	+ 3	1,16 1,10	-0,06	1 : 4 1 : 4	0	verträglich
30	spontan, ohne Druck, Nachtastung, 410 ml Blutverlust	a.p. p.p.	30 63	+33	0,28 0,69	+0,41	1 : 2 1 : 4	+1	verträglich
31	spontan, m. leichtem Druck, aton. Blutung, 1000 ml Blutverlust	a.p. p.p.	-- --	--	0,72 0,29	-0,43	1 : 1 1 : 8	+3	verträglich
32	Sectio w. steigend. AKT b. Rh-Inkomp.	a.p. p.p.	111 126	+15	3,74 4,94	+1,20	1 : 2 1 : 0	-2	verträglich
33	Sectio w. Geburts-stillstand, Wehen-mittel	a.p. p.p.	-- --	--	0,57 0,35	-0,22	1 : 1 1 : 8	+3	verträglich

LITERATURVERZEICHNIS

1. ASHBY W.:
"The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man"

J.Exp.Med. 29 : 267 - 275, 1921
zit. nach: MOHRMANN J.: Beil.Z.Geburtshilfe 159 : 88, 1962

2. BABINI B.:
"Studio comparativo sulla determinazione dell'emoglobina fetale con metodo istochimico et metodo chimico"

Clin.pediat. 41 : 861 - 880, 1959
zit.nach: KRISTOFFERSEN : Dan.med.Bull. 9 : 203 - 206, 1962

3. BELLER F.K.:
"Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen"

Barth-Verlag Leipzig, 1957

4. BELLER F.K.:
"Störungen der Blutgerinnung als geburtshilfliche Komplikation"

Dtsch.med.Wschr. 823 I : 913 - 915, 1957

5. BERGSJØ P.:
"Feto-maternell transfusion"

Nord.med. 64 : 1456 - 1457, 1960

6. BETKE K.:
"Die Bestimmung der Alkalidenaturierung des roten Blutfarbstoffs"

Klin.Wschr. 31 : 557 - 558, 1953

7. BICKENBACH W., KIVEL F.:
"Mikroskopische Untersuchungen über Erythroblastose-Plazenten"

Arch.Gynäk. 177 : 559 - 567, 1950

8. BILLICH R.:
"Über Blutausstrichuntersuchungen am retroplazentaren Hämatom zur Frage der Durchlässigkeit der Plazenta für korpuskuläre Blutelemente des Feten"

Arch.Gynäk. 181 : 500 - 404, 1952

9. BIRO Z.:
"Fetomaternelle Transfusion - Neugeborenenanämie infolge Blutung in den mütterlichen Kreislauf"

Schweiz.med.Wschr. 91 : 1621 - 1624, 1961

10. BORUM A., LLOYD H.O., TALBOT T.R.:
"Possible fetal hemorrhage into maternal circulation"

J.Amer.Med.Ass. 164 : 1087 - 1088, 1957

11. BRAKMAN P., ASTRUP T.:
"Selective inhibition in the human pregnancy blood of urokinase induced fibrinolysis"

Scand.J.Clin.Lab.Invest. 15 : 603 - 609, 1963

12. BROMBERG Y.M., SALZBERGER M., ABRAHAMOW A.:
"Does retroplacental hematoma contain fetal blood ?"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 74 : 674 - 676, 1957

13. BROMBERG Y.M., SALZBERGER M., ABRAHAMOW A.:
"Fetal blood in genital hemorrhage due to placenta previa et abruptio placentae"

Lancet 1957/I, 767 - 770

14. BROWN E.:
"Fetal erythrocytes in the maternal circulation"

Brit.med.J. 1963/I, 1000 - 1004

15. CHERNOFF A.J.:
"Immunologic studies of hemoglobin: Quantitative precipitin test using anti-fetal-hemoglobin-sera"

Blood 8 : 413 - 421, 1953

16. CHOWN B.:
"Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation"

Lancet 1954/I : 1213 - 1215

17. CHOWN B.:
"The fetus can bleed"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 70 : 1298 - 1308, 1955

18. CHRISTENSEN J.:
"Hemoglobin F during pregnancy and delivery"

J.Obstetr.Gynec.Brit.Commonw. 69 : 757 - 760, 1962

19. CIULLA U., LURASCHI C.:
zit. nach: STAMM H.: Zur Klinik der Fibrinolyse
S.Karger Verlag Basel 1962

20. CLARKE C.A., DONOHOE W.T.A., McCONNELL R.B., WOODROW J.C., FINN R., KREVANS J.R., KULKE W., LEHANE D., SHEPPARD P.M.:
"Further experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease"

Brit.med.J. 1963/I, 979 - 984

21. COHEN F., ZUELZER W.W., GUSTAFSON D.C., EVANS M.M.:
"Mechanism of Isoimmunization.
I. The transplacental passage of fetal erythrocytes in homospecific pregnancies"

Blood 23 : 621 - 646, 1964

22. O'CONNOR W.J., SHIELDS G., KOHL S., SUSSMAN M.:
"The occurence of anemia of the newborn in association with the appearance of fetal hemoglobin in the maternal circulation"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 73 : 768 - 776, 1957

23. COPE J., SIMMONS E.:
"The fibrinolytic activity of umbilical cord blood"

J.Obstetr. 65 : 414 - 418, 1958

24. CREGER W.P., STEELE M.T.:
"Human fetomaternal passage of erythrocytes"

N.England J.Med. 256 : 158 - 161, 1957

25. DAUSSET J., BERGEROT-BLONDEL V., COLLIN M.:
"Hémagglutination passive des hématies tannées et reconvertes d'une substance plasmatique présente dans la fraction I et ses rapports avec la fibrinolyse du caillot"

Vox Sang. I : 95 - 108, 1956

26. DECIO R., SIBILLA A.:
"Possibilita e limiti di dimostrazione dell'emoglobina tipo f in gravidenza"

zit. nach: Ber.Gynäk. 74 : 84 - 85, 1961

27. ELSNER P.:
"Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt"

Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 6, 1957, S.Karger Verlag, Basel

28. ELSNER P.:
"Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt"

Geburtsh.Frauenhk. 18 : 438 - 443, 1959

29. FINN R., CLARKE C.A., DONOHOE W.T., CONNELL R.B., SHEPARD P.M., LEHANE D., KULKE W.:
"Experimental studies in the prevention of rh-hemolytic disease"

Brit.med.J. 1961/I : 1486 - 1490

30. FINN R., HARPER D.T., STALLINGS S.A., KREVANS J.R.:
"Transplacental hemorrhage"

Transfusion 3 : 114 - 124, 1963

31. FRASER J.D., RAPER A.B.:

Brit.med.J. 1962/I : 303 - 306

32. FREDA V.J., GORMAN J.G., POLLACK W.:
"Successful prevention of experimental Rh-sensitization in man with an Anti-Rh gamma$_2$-globulin antibody preparation"

Transfusion 4 : 26 - 32, 1964

33. GALLANTIS T.C., DANFORTH D.N.:
"Determination of fetal hemoglobin in the maternal circulation"

Obstetr.Gynec. 17 : 254 - 256, 1961

34. GOODHALL H.B., GRAHAM F.S., MILLER M.C., CAMERON C.:
"Transplacental bleeding from the fetus"

J.clin.Path. II : 251 - 260, 1958

35. GUEST M.M.:
"Profibrinolysin, antifibrinolysin, fibrinogen and urine fibrinolytic factors in the human subject"

J.clin.Invest. 33 : 1553 - 1561, 1954

36. GUNSON H.H.:
"Anemia in a newborn infant due to placental hemorrhage in utero"

Amer.J.Dis.Child. 93 : 84 - 91, 1957

37. GUNSON H.H.:
"Nonhemolytic anemia of the newborn infant: hemorrhage of fetal blood into the maternal circulation"

J.Pediatr. 54 : 602 - 608, 1959

38. HEDIN E.:
zit. nach: BELLER F.K.: "Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen" Leipzig 1957

39. HOSOI T.:
"Serological identification of fetal blood in the maternal circulation"

Yokohama med.Bull. 9 : 61 - 70, 1958

40. HOSOI T., NAITO T., NAKAMURA Y.:
"Nachweis von Beimengung fetalen Blutes im Retroplazentarhämatom"

Japan.J.Legal.Med. 13 : 274 - 282, 1959

41. HOWELL W.J.:
"Fibrinolytic activity of the umbilical-cord blood"

zit. nach: Ber. Gynäk. 74, 1961

42. HUBER C.P., CARTER J.E., VILLIOS F.:
"Lesions of the circulatory system of the placenta"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 81 : 560 - 573, 1961

43. HÜBNER R.:
Inaug. Diss. in Vorb.

44. JAVERT C.T., REISS C.:
"The origin and significance of macroscopic intervillous coagulation hematomas (red infarcts) of the human placenta"

zit. nach: Ber.Gynäk. 49 : 192, 1953

45. JONSSON H.:
acta path.scand. 13 : 424, 1936

zit. nach: SCHILD W.: Geburtsh.Frauenhk. 22 : 1214 - 1218, 1962

46. KEENAN H., PEARSE W.H.:
"Transplacental transmission of fetal erythrocytes"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 86 : 1096 - 1098, 1963

47. KIOSSOGLU K.A., WOLMAN J.J., GARRISON M.:
"Fetal hemoglobin - containing erythrocytes I. Counts of cells stained by the acid-elution-method compared with alkalidenaturation measurements"

Blood 21 : 553 - 560, 1953

48. KLEIHAUER E.:
"Blutausstrich"

Beil.Z.Geburtsh. 159 : 79 - 86, 1962

49. KLEIHAUER E., BRAUN H., BETKE K.:
"Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstrichs"

Klin.Wschr. 35 : 637 - 638, 1957

50. KLEIHAUER E., BETKE K.:
"Praktische Anwendung des Nachweises von HbF-haltigen Zellen in fixierten Blutausstrichen"

Int.I : 292 - 295, 1960

51. KLEIHAUER E., BRANDT G.:
"Zur Lebensdauer fetaler Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf nach fetomaterner Transfusion"

Klin.Wschr. 42 : 458/459, 1964

52. KLINE B.S.:
"Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythrotoxic anemia and in normal pregnancy"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 56 : 226 - 237, 1948

53. KRISTOFFERSEN K.:
"Fetal hemoglobin in blood during pregnancy"

J.Obstetr. Gynec.Brit.Commonw. 69 : 753 - 756, 1962

54. KRISTOFFERSEN K.:
"Fetal erythrocytes and fetal hemoglobin in the blood of pregnant and non-pregnant subjects"

Dan.med.Bull. 9 : 203 - 206, 1962

55. KÜNZER W.:
"Zur Bestimmung des fetalen Hämoglobins mittels Alkalidenaturierung"

Klin.Wschr. 35 : 940 - 943, 1957

56. KÜNZER W., AMBS E.:
"Zur Trennung und Gewinnung von HbF aus Nabelschnurfarbstoff mittels Hochspannungselektrophorese"

Klin.Wschr. 36 : 831 - 832, 1958

57. KRIVITT W., GOODLIN R., ZIEGLER N., LIENKE R.:
"Fetomaternal transfusion as a cause of neonatal anemia"

Arch.Dis.Childh. 34 : 471 - 473, 1959

58. LUSHBAUGH C.C., STEINER P.E.:
"Additional observations on maternal pulmonary embolism by amniotic fluid"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 43 : 883, 1942

59. MAKI M., NAGASAWA K., SATO T.:
"Pathophysiology of plasmin-system V: plasmin system and postpartum-hemorrhage"

Tohoku J.Exp.Med. 79 : 361 - 368, 1963

60. MANNHERZ H.K.:
"Fetomaternale Transfusion als Ursache der Neugeborenenanämie"

Zbl.Gynäk. 82.2 : 1952 - 1257, 1960

61. MARGULIS R.R., LUZARDRE J.H., HODGKINSON C.P.:
"Fibrinolysis in labor and delivery"

Obstetr. Gynec. 3 : 487 - 493, 1954

62. MARTIUS G.:
"Pathogenese des Morbus hämolyticus neonatorum"

G.Thieme Verlag Stuttgart, 1956

63. NAESLUND J., HEDENSTEDT S., NYLIN K.:
zit. nach: MARTIUS G.: "Pathogenese des Mhn", 1956

64. NIESERT W.:
"Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und post partum"

Arch.Gynäk. 187 : 144 - 153, 1955

65. NOVAK F.:
Acta med.Jugosl. 3 : 290, 1953
zit. nach : KOCH F.: Münch.Med.Wschr. 100.2, 1958

66. OEHLERT G.:
"Nachweis von fetalem Hämoglobin im Retroplazentarblut"

Geburtsh.Frauenhk. 20 : 589 - 593, 1960

67. OEHLERT G.:
"Plazentapassage fetaler Blutelemente"

Gießener Symposion 1961

68. OEHLERT G., MICHEL F.K., MOHRMANN J.W.:
"Fetales Hämoglobin im retroplazentaren Hämatom"

Arch.Gynäk. 192 : 656 - 667, 1960

69. OEHLERT G., MICHEL F.K., MOHRMANN J.W.:
"Untersuchungen zur Plazentapassage fetaler Blutelemente"

Zbl.Gynäk. 82 : 1544 - 1551, 1960

70. PAROS N.L.:
"Case of fetal anemia due to transplacental bleeding seen in general practise"

Brit.med.J. 1962/I : 839 - 840

71. PEARSON H.A., DIAMOND L.K.:
"Fetomaternal transfusion"

Amer.J.Dis.Child. 97 : 267 - 273, 1959

72. PFLEIDERER A.:

persönl. Mittlg.

73. REID D.E., DIAMOND L.K.:
"Maternal afibrinogenemia associated with longstanding intraunterine fetal death"

Amer.J.Obstetr. Gynec. 66 : 500, 1963

74. REILLY C.T., ZITO J., PATERSON N.J.:
"Hypofibrinogenemia and ABO-heterospecific pregnancy"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 77 : 375 - 381, 1959

75. RUCKNAGEL D.L., CHERNOFF A.J.:
"Immunologic studies of hemoglobins III : Fetal hemoglobin changes in the circulation of pregnant women"

Blood 10 : 1092 - 1099, 1955

76. RUNGE H., HARTERT J.:
"Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen"

Geburtsh.Frauenhk. 13 : 861 - 869, 1953

77. SAMET S., BOWMAN H.S.:
"Fetomaternal ABO-inkompatibility: intravasculär hemolysis, fetal-hemoglobinemia, fibrinogenopenia in maternal circulation"

Amer.J.Obstetr. Gynec. 81 : 49 - 56, 1961

78. SANTONI G.:
"Die Fibrinolyse während und unmittelbar nach der Geburt"

zit. nach: Ber.Gynäk. 69 : 261, 1959/60

79. SCHNEIDER Ch.:
"Rupture of the basal (decidual-) plate in abruptio placentae: a parthway of autoextraktion from the decidua into the maternal circulation"

Amer.J.Obstetr. Gynec. 63 : 1078 - 1090, 1952

80. SCHNEIDER J.:
"Quantitative Bestimmung fetaler Eryhtrocyten im mütterlichen Kreislauf und deren beschleunigter Abbau durch Antikörperseren"

Geburtsh.Frauenhk. 23 : 562 - 568, 1963

81. SCHWALM H.:
"Fibrinogen und Fibrinolyse in der Geburtshilfe"

Zbl.Gynäk. 78 : 42, 1956

82. SHILLER J.G.:
"Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from the fetus to mother"

Pediatrics 20 : 7 - 12, 1957

83. SINGER K., CHERNOFF A., SINGER L.:
"Studies on abnormal hemoglobins: I. Their demonstration in sickle-cell-anemia and other hematologic disorders by means of alkalidenaturation"

Blood 6 : 413 - 428, 1951

84. SMITH O.W., SMITH G.V.S.:
zit nach: BELLER F.K.: "Fibrinolyse bei Schwangeren und Neugeborenen", 1957

85. STAMM H.:
"Einführung in die Klinik der Fibrinolyse"

S. Karger Verlag Basel, 1962

86. STEICHELE D.F., HERSCHLEIN H.J.:
"Die Bedeutung der Fibrinolyse bei geburtshilflichen Defibrinierungsblutungen und die Therapie mit Trasylol"

Arch.Gynäk. 199 : 474 - 495, 1964

87. TAUBERT H.G., HASKINS A.K., COHEN H.:
"The diagnostic significance of fetal hemoglobin in the maternal circulation during pregnancy"

South.med.J. 53 : 1394 - 1398, 1960

88. TAYLOR W.C., KULLMANN G.:
"The detection of fetal erythrocytes in blood smears"

J.Obstetr.Gynec.Brit.Empire 68 : 261 - 263, 1961

89. THOMSEN K.:
"Plazentabefunde bei Rhesus-Inkompatibilität"

Zbl. Gynäk. 81.1 : 560 - 561, 1959

90. VANURA H.:
"Anämie bei Neugeborenen durch Blutung in den Kreislauf der Mutter"

Wien.klin.Wschr. 72 : 900 - 901, 1960

91. WEINER A.E., REID D.E., ROBY Ch., DIAMON C.K.:
"Coagulationdefects with intrauterin death from rh-isosensitization"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 60 : 1015 - 1018, 1950

92. WEINER W., CHILD R.M., GRAVIE J.M., PEEK W.H.:
"Fetal cells in the maternal circulation during pregnancy"

Brit.med.J. 1958/II : 770 - 771

93. WIENER A.S.:
"Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage"

Amer.J.Obstetr.Gynec. 56 : 717 - 722, 1948

94. WIMHÖFER H., SCHNEIDER J., LEIDENSBERGER F.:
"Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf bei Spontangeburten und geburtshilflichen Eingriffen"

Geburtsh.Frauenhk. 22 : 589 - 597, 1962

95. WÖRNER I.:
Inaug. Diss. in Vorb.

96. WOODROW J.C., CLARKE C.A., DONOHOE W.T.A., FINN R., McCONNELL R.B., SHEPPARD P.M., LEHANE D., RUSSEL S.H., KULKE W., DURKIN C.:
"Prevention of Rh-haemolytic disease: a third report"

Brit.med.J. 1965/I, 279 - 283

97. ZILLIACUS H.:
"Fibrinolysis in obstetrical coagulopathie"

Thromb.Diath.Haemorrhag. 5 : 21 - 27, 1961

98. ZILLIACUS H.:
"Fetomaternale Transfusionen"

Geburtsh.Frauenhk. 22 : 997 - 1002, 1962

99. ZIPURSKY A., HULL A., WHITE F.D., ISRAELS L.G.:
"Fetal erythrocytes in the maternal circulation"

Lancet 276 : 451 - 452, 1959

100. ZIPURSKY A., POLLACK J., NEELANDS P., CHOWN B., ISRAELS G.:
"The transplacental passage of fetal blood cells in the pathogenesis of rh-immunisation during pregnancy"

Lancet 280 : 489 - 493, 1963

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. V. Probst für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. A. Pfleiderer und Herrn Dr. D.F. Steichele für ihre wertvollen Ratschläge und ihre Hilfe danken.

Lebenslauf

Am 26. Januar 1940 wurde ich, Annelies Jung, in Mähr. Schönberg/Sudeten als Tochter des Oberstudienrats Dr. Rudolf Jung und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Hauptig, geboren. Im Februar 1946 wurden wir nach Hessen ausgewiesen. In Fulda legte ich am Realgymnasium für Mädchen im Februar 1959 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1959 begann ich in Würzburg das Medizinstudium und bestand im Wintersemester 1959/60 das Vorphysikum und im Sommer 1961 das Physikum. Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich in Innsbruck. Im Wintersemester 1962/63 kam ich nach Tübingen und bestand im Juli 1965 das Staatsexamen.